

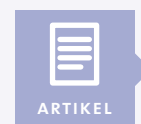
# Bewegingsstoornissen door anti-depressiva en stemmingsstabilisatoren

W. VANDEWALLE, E. BOON, P. SIENAERT

- ACHTERGROND** Bewegingsstoornissen door antidepressiva en stemmingsstabilisatoren worden in de klinische praktijk onderschat.
- DOEL** Beschrijven van het voorkomen, de aard van de symptomen en de behandeling van deze bewegingsstoornissen.
- METHODE** Met een zoekactie in Medline werden alle gevalsbeschrijvingen en reviewartikelen opgezocht. Deze zoekactie werd aangevuld met registratie van bewegingsstoornissen bij het Lareb.
- RESULTATEN** Zowel bij antidepressiva als bij stemmingsstabilisatoren worden bewegingsstoornissen gerapporteerd. Tremor, acathisie, dystonie en (tardieve) dyskinesie lijken het meest prevalent.
- CONCLUSIE** De clinicus dient bedacht te zijn op motorische bijwerkingen van antidepressiva en stemmingsstabilisatoren. Dosisreductie en vereenvoudigen van het medicatieschema of het volledig stoppen van het uitlokkend agens geeft meestal een opklaring van de symptomen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 132-137

**TREFWOORDEN** antidepressiva, bewegingsstoornissen, stemmingsstabilisatoren



ARTIKEL



Verscheidene farmaca die een effect hebben op het centrale zenuwstelsel kunnen bewegingsstoornissen uitlokken. Dit is vooral bekend bij antipsychotica, maar ook andere psychofarmaca kunnen tremor, parkinsonisme of andere bewegingsstoornissen veroorzaken. In deze korte bijdrage geven wij een overzicht van deze minder bekende iatrogene bewegingsstoornissen door antidepressiva en stemmingsstabilisatoren.

## METHODE

Wij deden een zoekactie in Medline (1966-januari 2014) met als zoektermen 'drug-induced) movement disorders' en 'extrapyramidal symptoms', 'antidepressants', 'mood stabilizers', 'antiepileptics' en 'lithium', aangevuld met afzonderlijke zoekopdrachten met als zoektermen de diverse klassen antidepressiva (selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva (TCA's), monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), anti-epileptica (valproaat, carbamazepine en lamotrigine), generieke

namen van de diverse beschreven farmaca en de afzonderlijke bewegingsstoornissen. Zowel reviews, onderzoeken als gevalsbeschrijvingen bij patiënten ouder dan 18 jaar werden geïnccludeerd. We verzamelden tevens rapportagegegevens via het Lareb (Nederlands bijwerkingencentrum, [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## RESULTATEN

Onder bewegingsstoornissen verstaan we: tremor, brady- en hypokinesie, rigiditeit, myoklonieën, acathisie, dystonieën, (tardieve) dyskinesieën, ataxie, oculogyre crisissen, chorea, tics en blefarospasmen.

## Antidepressiva

Madhusoodanan e.a. (2010) geven een overzicht van de literatuur tussen 1959 en 2008 (n = 10), aangevuld met een analyse van ongepubliceerde casussen (n = 89) uit het Adverse Event Reporting System (AERS) van de FDA tussen 2005 en 2008. Zij concluderen dat bewegingsstoornissen bij alle klassen van antidepressiva kunnen voorkomen en

zowel bij kortdurend als bij langdurig gebruik optreden. Uit de AERS-gegevens bleek dat tremor, acathisie, dystonie, dyskinesie en tardieve dyskinesie het vaakst voorkwamen (Madhusoodanan e.a. 2010). In **TABEL 1** vatten we de beschikbare gegevens over SSRI's en TCA's samen en geven we een overzicht van bewegingsstoornissen in gepubliceerde reeksen gevalbeschrijvingen.

De meest voorkomende bewegingsstoornissen bij TCA's zijn tremor, dyskinesie, acathisie en dystonie (Asberg e.a. 1970; Vandel e.a. 1997). Myoklonieën lijken in een prevalentiestudie bij 98 niet-opgenomen patiënten in 40% (n = 39) van de gevallen voor te komen (Garvey 1987) (**TABEL 1**). MAO-remmers zouden beduidend minder vaak bewegingsstoornissen veroorzaken. Vooral acathisie, acute (truncale) dystonie, parkinsonisme en het buccolinguale syndroom worden gerapporteerd (Madhusoodanan e.a. 2010).

SSRI's zouden dan weer dubbel zo vaak bewegingsstoornissen veroorzaken als TCA's (via serotoninegemedieerde inhibitie van het dopaminerge systeem). De exacte frequentie van extrapiramidale symptomen (EPS) bij SSRI's lijkt onduidelijk, maar de geschatte incidentie zou rond 1 per 1000 gebruikers liggen (Choo 1993). Madhusoodanan e.a. (2010) beschrijven dat EPS geassocieerd zijn met het gebruik van escitalopram (12%), duloxetine (12%), sertraline (11%), paroxetine (10%) en fluoxetine (8%). Tremor en acathisie zijn de meest voorkomende motorische bijwerkingen bij SSRI's (zie **TABEL 1**). Ook trazodon kan leiden tot het ontstaan van acathisie, dystonie, parkinsonisme en chorea (Madhusoodanan e.a. 2010). SSRI's kunnen ook de symptomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson verergeren (Leo 1996).

## AUTEURS

**WARD VANDEWALLE**, arts in opleiding tot psychiater, UPC KU Leuven, campus UZ Leuven.

**ELIZABET BOON**, neuroloog, UPC KU Leuven, campus Kortenberg.

**PASCAL SIENAERT**, psychiater-psychotherapeut, Zorgprogramma Stemmingsstoornissen en afd. ECT, UPC KU Leuven, campus Kortenberg, en hoogleraar Psychiatrie, Katholieke Universiteit Leuven.

## CORRESPONDENTIEADRES

Ward Vandewalle, Universitair psychiatrisch centrum UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, België.

E-mail: ward.vandewalle@uzleuven.be

Strijdige belangen: Pascal Sienaert meldde honoraria van AstraZeneca, Janssen-Cilag en Lundbeck.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-10-2014.

Minder literatuur hieromtrent bestaat er over SNRI's. Het *Genesmiddelenbulletin* maakte met gegevens van het Uppsala Monitoring Center (World Health Organization) en het Lareb bekend dat bij het gebruik van venlafaxine in een dosering van 75 tot 150 mg (met voornamelijk serotonerge werking) bewegingsstoornissen konden ontstaan (tremor, trismus, dystonie, rigiditeit, parkinsonisme, bruxisme en acathisie). De gemiddelde leeftijd was 42 jaar en de latentietijd varieerde van enkele uren tot 2,5 jaar. Ook bij

**TABEL 1** Prevalentie (aantal en percentage) van bewegingsstoornissen door selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en tricyclische antidepressiva (TCA's) in gepubliceerde case-series

Eerste auteur jaar	Aantal casus- sen	Tremor	Acathi- sie	Dystonie	Parkin- sonisme	Tardieve dyskine- sieën	Dyskine- sieën	Gemengd	Myoklo- nieën	Rabbit- syndroom
SSRI's										
Leo 1996	71	-	32 (45%)	20 (28%)	11 (14%)	8 (11%)	-	-	-	-
Gerber 1998	127	-	30 (38%)	19 (24%)	25 (32%)	6 (8%)	12 (15%)	19 (45%)	-	-
Madhusoodanan 2010	89	40 (45%)	13 (15%)	19 (21%)	-	7 (8%)	11 (12%)	-	-	-
TCA's										
Garvey 1987	98	-	-	-	-	-	-	-	39 (40%)	-
Vandel 1997	21	-	12 (57%)	-	-	3 (14%)	3 (14%)	-	-	1 (5%)

**TABEL 2** Registratiegegevens over bewegingsstoornissen bij antidepressiva en stemmingsstabilisatoren uit het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl))

Middel	Parkinson- isme	Tremor	Acathisie	Dystonie (oro- mandibulair)	Dyskinesie	Tardieve dyskinesie	Myoclonus	Chorea
SSRI's								
escitalopram	-	6	1	1	1	1	1	-
citalopram	6	18	11	5	-	-	6	-
fluoxetine	-	17	1	2	1	1	2	1
fluvoxamine	-	23	1	2	2	2	5	
paroxetine	6	56	5	24	6	6	13	1
sertraline	2	10	3	1	2	2	4	
trazodon	-	1	-	1	-	-	-	-
SNRI's								
venlafaxine	1	25	1	4	1	1	9	-
duloxetine	1	4	2	0 (1)	-	-	1	-
TCA's								
amitriptyline	-	14	1	2	1	1	1	-
clomipramine	1	18	2	1	1	1	1	-
imipramine	-	1	-	-	-	-	1	-
nortriptyline	1	6	-	-	-	-	1	-
Andere antidepressiva								
bupropion	4	14	2	1 (2)	-	-	-	1
agomelatine	-	2	-	-	-	-	1	-
maprotiline	-	4	-	-	-	-	-	-
mianserine	-	4	-	-	-	-	-	-
mirtazapine	2	10	3	-	-	-	10	-
Stemmings- stabilisatoren								
carbamazepine	1	2	-	3	-	-	2	-
lamotrigine	2	3	-	-	-	-	-	-
lithium	2	29	1	1	2	2	2	-
valproïnezuur	26	26	-	-	-	-	-	-
topiramaat	-	1	-	-	-	-	-	-

SSRI: selectieve serotonineheropnameremmers; SNRI: serotonine-noradrenalineheropnameremmers; TCA: tricyclische antidepressiva

duloxetine werden, vaker dan bij SSRI's, (tardieve) dystonie en dyskinesie gezien (Karakaş e.a. 2013).

Bupropion, een noradrenaline-dopamineheropnameremmer (NDRI), is een mogelijke uitlokker van acute dystonie (Detweiler & Harpold 2002). Ook het plots stoppen ervan kan acute dystonie uitlokken (Wang e.a. 2007). Daar staat tegenover dat bupropion bij de ziekte van Parkinson zelfs als behandeling van eerste keuze wordt voorgesteld gezien de geringere serotonerge bijwerkingen (Raskin & Durst 2010). Norio e.a. (2010) beschrijven bij mirtazapine, een noradrenerg en specifiek serotonerg antidepressivum (Nassa), significant minder tremor dan bij TCA's en SSRI's.

Het Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)) registreert spontaan gerapporteerde bijwerkingen. **TABEL 2** geeft een overzicht van registratiegegevens betreffende motorische bijwerkingen van antidepressiva en stemmingsstabilisatoren. Deze cijfers, die als gevolg van rapportagebias uiteraard onvolledig zijn, geven een beeld van welke motorische bijwerkingen in de praktijk voorkomen. Tremor lijkt het meest te worden gemeld.

### Stemmingsstabilisatoren

Valproaat en carbamazepine veroorzaken frequent tremor. Zadikoff e.a. (2007) vermelden op een totaal van 201

patiënten met epilepsie tremor bij 45% (n = 89) van de gevallen, met vooral valproaat en carbamazepine als uitlokkers. Parkinsonisme trad op bij 4,5% (n = 9). Risico op parkinsonisme was 5 maal zo hoog bij behandeling met valproaat als bij andere anti-epileptica. Deze vorm van parkinsonisme is meestal reversibel, hoewel restitutio ad integrum meerdere weken tot maanden op zich kan laten wachten. Hemichorea treedt bij valproaat zelden op en moet doen denken aan een focaal hersenletsel (Srinivasan & Lok 2010).

Tremor wordt nauwelijks of niet gezien bij lamotrigine in monotherapie, maar zou wel in combinatietherapie bij zo'n 4% van de patiënten voorkomen (Morgan & Sethi 2005). Lamotrigine kan tics, chorea, tourettisme, blefarospasmen en oculogyre crisissen uitlokken (Veerapandiyen & Gallentine 2011). Carbamazepine kan naar schatting bij 3,6% van de gevallen leiden tot tremor. Bij een vierde van de patiënten kan dit gepaard gaan met ataxie, maar ook met duizeligheid of cognitieve beperkingen (Chen & Lin 2012).

De belangrijkste psychomotore bijwerking van lithium is tremor. Tremor komt bij ongeveer twee derde van de patiënten voor en kan leiden tot een verminderde therapietrouw (Arbaizar & Gomez-Acebo 2008; Dols e.a. 2013). Tremor treedt vaker op bij combinatie van lithium met carbamazepine, ssri's of diuretica (Chen & Chen 2013; Mahasuar & Kuruvilla 2010; Morgan & Sethi 2005). In combinatie met carbamazepine zijn enkele gevallen beschreven waarbij een intentionele tremor aanwezig is in combinatie met ataxie en posturale instabiliteit, ondanks therapeutische spiegels van beide geneesmiddelen (Palma & Fernandez-Torron 2010). Ook palatale tremor werd bij deze combinatie beschreven (Mahasuar & Kuruvilla 2010). Langetermijnbehandeling met lithium kan verder ook in uitzonderlijke gevallen parkinsonisme uitlokken (Arbaizar & Gomez-Acebo 2008). Bij intoxicatie met lithium kunnen chorea (Podskalny & Factor 1996) of orolinguale dyskinesieën (Chen & Lin 2012) optreden.

### Risicofactoren en differentiaaldiagnose

Risicofactoren voor het ontstaan van motorische bijwerkingen zijn onder meer oudere leeftijd, vrouwelijke geslacht, comorbiditeit (zoals diabetes en verminderde leverfunctie), voorgeschiedenis van bewegingsstoornissen of een familiale belasting hiervoor. Mogelijk maakt een vroegere behandeling met neuroleptica, lithium of oestrogenen een patiënt gevoeliger voor bewegingsstoornissen. Farmacologische risicofactoren zijn zowel antidopaminerge als serotonerge middelen, langdurig gebruik van het medicijn, een hoge dosering en factoren die kunnen leiden tot verhoogde concentraties (zoals nierinsufficiëntie en leveraandoeningen). Ook dienen we rekening te houden

met de selectiviteit van het product voor serotonine ten opzichte van andere monoamines, de affiniteit voor de 5-HT-receptor (waarbij via de serotoninereceptor een remmende invloed bestaat op dopaminerge transmissie via de basale ganglia), interacties met neuroleptica en interacties betreffende cyp2d6-inhibitie (Lane 1998, Madhusoodanan e.a. 2010).

Wanneer bewegingsstoornissen bij oudere patiënten voorkomen, moet een idiopathische ziekte van Parkinson uitgesloten worden. Tics of chorea kunnen door een ticstoornis of andere (neurologische) aandoeningen, zoals de ziekte van Huntington, worden veroorzaakt. Ten slotte dient de clinicus rekening te houden met het gebruik van niet-psychotrope farmaca zoals antiaritmica, bronchodilatoren of chemotherapeutica, aangezien al deze middelen bewegingsstoornissen (vooral tremor), kunnen uitlokken of verergeren (Morgan & Sethi 2005).

### Behandeling en praktische aanbevelingen

Houd vóór het starten van psychofarmaca rekening met de door ons beschreven risicofactoren. Start met een lage dosis en bouw geleidelijk op. Het snel onderkennen van de bijwerkingen en een gepaste aanpak zijn belangrijk voor behoud van therapietrouw en welzijn van de patiënt (Lane 1998).

Voor lithium en valproaat kan het gebruik van preparaten met een vertraagde vrijstelling tremor verminderen.

Soms dient het uitlokkend agens gestopt te worden, maar een enkele keer kan een dosisvermindering of een verandering van tijdstip van inname soelaas bieden (Costa 2004). In elk geval dient men te evalueren of combinatie-therapie gerationaliseerd kan worden (Dols e.a. 2013).

Bij acathisie kan een behandeling met propranolol, een anticholinergicum of een benzodiazepine overwogen worden (Koliscak & Makela 2003). Bij dystonieën kan men aan een anticholinergicum (bijv. biperideen) denken en bij andere symptomen aan bupropion of een benzodiazepine (Costa 2004). Bij parkinsonisme zijn een anticholinergicum en carbidopa-levodopa mogelijk.  $\beta$ -blokkers (bijv. propranolol) en vitamine B<sub>6</sub> kunnen tremor verminderen (Dols e.a. 2013).

Bij bewegingsstoornissen door antidepressiva kan men overwegen over te schakelen naar een ander antidepressivum, wetende dat dit niet altijd een oplossing zal blijken. Ten slotte kan het verminderen van cafeïne- en nicotinegebruik een gunstig effect hebben.

### CONCLUSIE

Bewegingsstoornissen zijn een weinig bekende, maar relatief frequent voorkomende bijwerking van antidepressiva, anti-epileptica en lithium. De kwetsbare patiënt met een psychiatrische stoornis, die (vaak) een combinatie van

psychotrope farmaca gebruikt, heeft meer kans op deze bijwerkingen, evenals de oudere patiënt, in het bijzonder indien er ook comorbiditeit is.

Dosisreductie en vereenvoudigen van het medicatieschema kunnen de bijwerkingen doen verminderen. Soms

is het staken van het uitlokkend middel nodig om deze te laten verdwijnen. Het is belangrijk de patiënt in te lichten over de reversibiliteit van deze bewegingsstoornissen, ook al duurt het vaak vele weken vooraleer de bijwerkingen volledig verdwijnen.

## LITERATUUR

- Arbaizar B, Gomez-Acebo I. Postural induced-tremor in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 638-45.
- Asberg M, Cronholm B, Sjoqvist F, Tuck D. Correlation of subjective side effects with plasma concentrations of nortriptyline. *BMJ* 1970;41: 18-21.
- Chen CH, Lin SK. Carbamazepine treatment of bipolar disorder: a retrospective evaluation of naturalistic long-term outcomes. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 47.
- Chen WY, Chen AC. Reversible oro-lingual dyskinesia related to lithium intoxication. *Acta Neurol Taiwan* 2013; 22: 32-5.
- Choo V. Paroxetine and extrapyramidal reactions. *Lancet* 1993; 341: 624.
- Costa R, Van HL. Bewegingsstoornissen bij moderne antidepressiva. *Tijdschr Psychiatr* 2004; 46: 563-7.
- Detweiler MD, Harpold GJ. Bupropion-induced acute dystonia. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 251-4.
- Dols A, Sienaert P, van Gerven H, Schouws S, Stevens A, Kupka R, e.a. The prevalence and management of side effects of lithium and anticonvulsants as mood stabilizers in bipolar disorder from a clinical perspective: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28: 287-96.
- Garvey M. Occurrence of myoclonus in patients treated with cyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 269-72.
- Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 692-8.
- Karakaş G, Önen S, Bayındır D, Çayköylü A. Acute dystonia after using single dose duloxetine: case report. *Psychiatry Investig* 2013; 10: 95-7.
- Kolisak LP, Makela EH. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced akathisia. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2009; 49: e28-e38.
- Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 192-214.
- Lareb. Venlafaxine (Efexor) en extrapyramidale stoornissen. *Geneesmiddelenbulletin* 2005; 39: 44-5.
- Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 449-54.
- Madhusoodanan S, Alexeenko L, Sanders R, Brenner R. Extrapyramidal symptoms associated with antidepressants—a review of the literature and an analysis of spontaneous reports. *Ann Clin Psychiatry* 2010; 22: 148-56.
- Mahasuar, R, Kuruvilla A. Palatal tremor after lithium and carbamazepine use: a case report. *J Med Case Rep* 2010; 4: 176.
- Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005; 4: 866-76.
- Norio W, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, e.a. Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression. *CNS Drugs* 2010; 24: 35-53.
- Palma JA, Fernandez-Torron R. Extrapyramidal syndrome related to lithium-carbamazepine combination therapy at therapeutic serum levels. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 102-3.
- Podskalny GD, Factor SA. Chorea caused by lithium intoxication: a case report and literature review. *Mov Disord* 1996; 11: 733-7.
- Raskin S, Durst R. The treatment of choice in depression associated with Parkinson's disease and its various treatments. *Medical Hypotheses* 2010; 75: 544-6.
- Sertaç Ak, Yağcıoğlu EA. Escitalopram-induced Parkinsonism. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36: 126.e1-2.
- Srinivasan S, Lok AW. Valproate-induced reversible hemichorea. *Mov Disord* 2010; 25: 1511-2.
- Vandel P, Bonin B, Leveque E, Sechter D, Bizouard P. Tricyclic antidepressant-induced extrapyramidal side effects. *European Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 207-12.
- Veerapandiyan A, Gallentine WB. Oculogyric crises secondary to lamotrigine overdose. *Epilepsia* 2011; 52: e4-6.
- Wang HY, Chou WJ, Huang TY. Acute dystonia resulting from abrupt bupropion discontinuation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 766-8.
- Zadikoff C, Munhoz RP, Asante AN, Politzer N, Wennberg R, Carlen P, e.a. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 147-51.

## SUMMARY

# Movement disorders due to modern antidepressants and mood stabilizers

W. VANDEWALLE, E. BOON, P. SIENAERT

- BACKGROUND** Personal experience and recent literature indicate that clinicians often underestimate the severity and the range of movement disorders that can result from treatment with antidepressants and mood stabilisers.
- AIM** To describe the prevalence, nature, symptoms and treatment of the movement disorders arising from the use of antidepressants and mood stabilisers.
- METHOD** We searched Medline for relevant case-reports (patients > 18 years) and review articles for the period 1966 - January 2014). Our search was based on the search-terms '(drug-induced) movement disorders' and 'extrapyramidal symptoms', 'antidepressants', 'mood stabilisers', 'antiepileptics' and 'lithium'. The results were supplemented by movement disorders reported in the database of The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb.
- RESULTS** The most prevalent side-effects were found to be tremor, acathisia, dystonia and (tardive) dyskinesia.
- CONCLUSION** The clinician needs to be aware of the movement disorders that can result from treatment with antidepressants and mood stabilisers. Symptoms can generally be alleviated by adjusting the prescribed medication or sometimes by stopping the principal causal agent completely.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 132-137

**KEY WORDS** antidepressants, mood stabilisers, movement disorders